

УДК 615.252.3:615.015.35:616.37:616.379-008.64

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ТА ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ N,N'-(ЕТАН-1,2-ДИЇЛ)БІС(ХІНОЛІН-2-КАРБОКСАМІДУ)

О.М.Калапко, С.Ю.Штриголь, Б.В.Папонов*, С.В.Львов*

Національний фармацевтичний університет

* Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

Ключові слова: N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід); гостра токсичність; гіпоглікемічна дія; цукровий діабет; терапевтичний індекс; алоксан

ACUTE TOXICITY AND THE HYPOGLYCEMIC ACTION OF N,N'-(ETHANE-1,2-DIYIL)BIS(QUINOLINE-2-CARBOXAMIDE)

O.N. Kalapko, S.Yu. Shtrygol', B.V. Paponov*, S.V. Lvov*

National University of Pharmacy, Kharkiv National University named after V.N.Karazin*

Key words: N,N'-(ethane-1,2-diyil)bis(quinoline-2-carboxamide); acute toxicity; hypoglycemic effect; diabetes mellitus; therapeutic index; alloxan

The results of the study of N,N'-(ethane-1,2-diyil)bis(quinoline-2-carboxamide) as a potential hypoglycemic agent on the model of alloxan diabetes, as well as in normoglycemic rats are presented, the "dose – effect" relationship and acute toxicity in various routes of administration have been determined. Proceeding from the theory of pharmacophores the test compound can be considered as a dimer of 2-(4,5-dihydroimidazol-2-yl)quinoline hydrochloride (BU 224), a blocker of I₂-imidazoline receptors, but it is not a dimer in terms of organic chemistry. It has a strong hypoglycemic effect in intragastric administration in the dose range of 7.92-31.67 mg/kg. The maximum hypoglycemic effect is provided by the dose of 15.84 mg/kg. ED₅₀ equals 11.64 mg/kg, the therapeutic index is 54.42 indicating a sufficient breadth of the therapeutic effect and safety of the test compound. In normoglycemia N,N'-(ethane-1,2-diyil)bis(quinoline-2-carboxamide) decreases the blood glucose level at the dose of 15.84 mg/kg, while the doses of 3.96 mg/kg and 7.92 mg/kg do not affect the blood glucose level, and it indicates that the features of pharmacodynamics and the hypoglycemic effect depend on the state of the carbohydrate metabolism. It has been shown that in hyperglycemia the hypoglycemic effect is observed starting at the dose of 7.92 mg/kg, and higher doses. However, in healthy animals, the aforesaid dose does not affect the blood glucose level. In the intraperitoneal administration the hypoglycemic effect is evident at the lower dose of 1.5 mg/kg exceeding metformin at the dose of 100 mg/kg by its hypoglycemic activity. In the intraperitoneal administration N,N'-(ethane-1,2-diyil)bis(quinoline-2-carboxamid) belongs to moderately toxic substances (toxicity of class III, LD₅₀ = 10.005 mg/kg), in the intragastric administration – to low-toxic substances (toxicity of class IV, LD₅₀ = 633.45 mg/kg).

Цукровий діабет (ЦД) – глобальна проблема та причина величезних людських і соціально-економічних втрат. Це обумовлено його широким розповсюдженням, тяжкістю ускладнень, інвалідизацією, високою смертністю, складністю патогенезу. Статистичні дані свідчать, що від 1% до 3% населення планети страждає на ЦД, і з кожним роком кількість хворих неухильно зростає [1]. Прогнозування приросту цього захворювання щорічно складає приблизно 5-7% [7, 8].

Переважає ЦД 2-го типу. Гетерогенність хворих на ЦД 2-го типу означає, що контроль перебігу захворювання не може

бути забезпечений лише одним класом препаратів. Вибір конкретного препарату ускладнюється ще й тому, що більшість протидіабетичних засобів, які призначаються у вигляді монотерапії, характеризується майже однаковою ефективністю (зниження рівня HbA1c приблизно на 1%) [11]. Без комплексної оцінки користі й безпечності цукрознижувальних препаратів неможливо реалізувати індивідуальний підхід до лікування хворих на ЦД [9].

Нашу увагу привернув N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід), який може виступати у якості ліганду до імідазолінових рецепторів типу I₂ і який мі-

стить два відповідних фармакофорних фрагменти (рис. 1).

Імідазолінові рецептори типу I₂ беруть участь у реалізації механізму дії деяких протидіабетичних препаратів, у тому числі метформіну [4]. Відомості щодо впливу досліджуваної сполуки на вуглеводневий обмін дотепер відсутні. Але 2-заміщений хіноліновий фрагмент, наявний в такого відомого антагоніста імідазолінових рецепторів типу I₂, як 2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл)-хінолін гідрохлорид (BU 224) [10]. Слід зазначити, що N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) з точки зору теорії фармакофорів може розглядатися як димер BU 224, але не є його димером з точки зору органічної хімії (рис. 2).

Виходячи з хімічної будови, можна припустити, що N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карб-

О.М.Калапко – магістр фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Б.В.Папонов – канд. хім. наук, доцент кафедри органічної хімії Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна

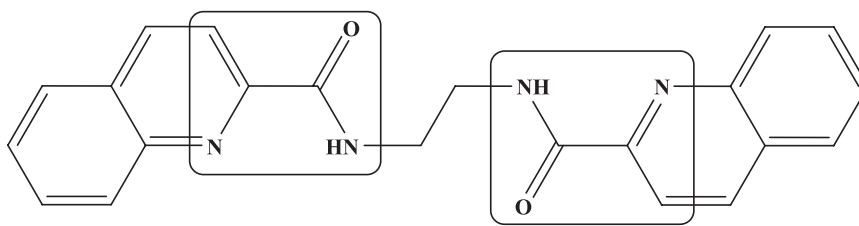


Рис. 1. N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) із виділеними фармакоформними фрагментами до імідазолінових рецепторів типу I₂

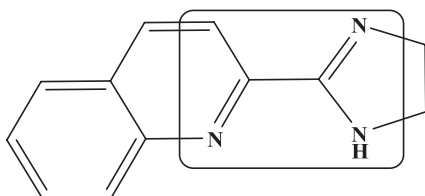


Рис. 2. 2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл)-хінолін гідрохлорид (BU 224) із виділеними фармакоформними фрагментами до імідазолінових рецепторів типу I₂

оксамід) має здатність втручатися в механізми регуляції вуглеводного обміну. Є дані, що ця сполука має протипухлинні властивості *in vitro* за рахунок посиленого апоптозу та активації каспази-3 [6].

Мета роботи – дослідити вплив N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), на вміст глюкози в крові за нормоглікемії та на моделі алоксанового ЦД, а також гостру токсичність цієї сполуки за різних шляхів введення.

Матеріали та методи

На першому етапі дослідження визначили гостру токсичність N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) на білих щурах при внутрішньоочеревинному та внутрішньошлунковому введенні. ЛД₅₀ розраховували за методом Лічфілда-Вілкоксона з використанням пробіт-аналізу [3].

Гіпоглікемічну дію досліджували на білих статевозрілих безпородних щурах-самцях масою

0,20±0,02 кг. ЦД моделювали підшкірним введенням розчину алоксану моногідрату (Sigma, США) одноразово у дозі 150 мг/кг у вигляді 5% розчину в ацетатному буфері, pH 4,5 [5]. Саме алоксанову модель рекомендують як базову при доклінічному вивченні потенційних протидіабетичних препаратів [3]. Тварини попередньо голодували протягом 24 годин, проте мали вільний доступ до води. Через 10 діб після моделювання відбирали щурів із рівнем базальної глікемії більше за 11 ммоль/л [2, 3]. Глікемію визначали в пробах крові, які брали з кінчика хвоста, глюкозооксидазним методом за допомогою стандартних наборів «Filicite» (Україна).

Для вивчення фармакологічної активності N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) вводили у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80, у дозі 1,5 мг/кг внутрішньоочеревинно. Ця доза чинить про-

типухлинний ефект [6]. Внутрішньошлунково N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) вводили у широкому діапазоні доз також у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Тварини групи інтактного контролю та модельної патології отримували еквівалентну кількість розчинника (води для ін'єкцій). Як препарат порівняння використовували метформін (субстанція) виробництва Sigma (США) у дозі 100 мг/кг [4]. Вміст глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом до та через 90 хв після введення препаратів. ЕД₅₀ розраховували за методом Г.Н.Першина. Результати статистично обробляли за парним критерієм Т Вілкоксона (внутрішньогрупові відмінності) та t Стюдента (міжгрупові відмінності) з використанням програми «Statistica 6.0» [3].

Результати та їх обговорення

Гостру токсичність N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) визначали при внутрішньоочеревинному та внутрішньошлунковому введенні щурів у вигляді водної суспензії. За станом тварин спостерігали протягом 2 тижнів. Результати наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Результати визначення гострої токсичності N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксаміду)

Доза N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), мг/кг	5 в/оч	10 в/оч	20 в/оч	20 в/ш	100 в/ш	300 в/ш	500 в/ш	1000 в/ш
Летальність, %	0	66,6	100	0	0	0	33,3	100

Примітка. У кожній групі n=3; в/оч – внутрішньоочеревинно, в/ш – внутрішньошлунково.

Таблиця 2

Вплив N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) та метформіну при внутрішньоочеревинному введенні на вміст глюкози в крові щурів з алоксановим діабетом

Група тварин	n	Вміст глюкози в крові, ммоль/л		Зниження глікемії, %
		вихідні дані	через 90 хв	
Інтактний контроль	10	4,22±0,33		
Цукровий діабет (модельна патологія)	7	20,35±2,59 [#]	19,52±3,31	-6,9
Діабет + N,N'-(етан-1,2-диїл) біс(хінолін-2-карбоксамід), 1,5 мг/кг	5	19,35±3,71 [#]	8,29±2,70 ^{*@}	-57,2 [@]
Діабет + метформін 100 мг/кг	12	18,16±1,19 [#]	10,57±1,47 ^{*@}	-44,0 [@]

Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05): [#] – з показником інтактного контролю; ^{*} – з вихідним показником тієї ж групи; [@] – з показником групи модельної патології через 1,5 год після введення препарату; n – кількість тварин.

При введенні N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) у дозі 20 мг/кг внутрішньоочеревинно 100% летальність реєструвалася протягом трьох діб. Через 20-30 хв після введення препарату дещо знижувалася рухова активність тварин, що можна пояснити значним об'ємом введеної суспензії препарату. У дозі 10 мг/кг внутрішньоочеревинно N,N'-(етан-1,2-диїл) біс(хінолін-2-карбоксамід) спричинив загибель 66,6% тварин. У дозі 5 мг/кг внутрішньоочере-

ревинно N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід майже не змінив стану тварин. Змін у стані шкірних покривів, слизових оболонок, динаміці маси тіла не відмічалася. За внутрішньошлункового введення у дозі 1000 мг/кг спостерігалася 100% летальність протягом чотирьох діб. У дозі 500 мг/кг летальність спостерігалася лише у 33% тварин. При введенні N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) у дозі 300 мг/кг летальність та зміни стану тва-

рин були відсутні. Розрахунок показав, що ЛД₅₀ сполуки при внутрішньоочеревинному введенні склала 10,005 мг/кг, а при внутрішньошлунковому – 633,45 мг/кг.

Таким чином, за класифікацією Hodge H.C., Sterner J.H. N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) за внутрішньоочеревинного введення відноситься до помірно токсичних речовин (III клас токсичності, ЛД₅₀ = 10,005 мг/кг), а за внутрішньошлункового введення – до ма-

Таблиця 3

Визначення дозозалежності гіпоглікемічного впливу N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) при внутрішньошлунковому введенні на фоні цукрового діабету та за нормоглікемії

Група тварин, доза препарату	n	Вміст глюкози в крові, ммоль/л		Різниця, %
		вихідні дані	через 90 хв	
Інтактний контроль	15	4,79±0,17		-
Цукровий діабет (модельна патологія)	6	20,32±1,92	21,47±2,22	5,35±4,82
Діабет + N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід)				
31,67 мг/кг	8	18,19±3,33	12,52±2,57 [*]	-27,33±11,43 ^{#@}
15,84 мг/кг	10	15,73±1,29	5,79±0,64 [*]	-63,14±2,72 ^{#@¶}
7,92 мг/кг	7	14,47±2,23	8,63±4,23 [*]	-52,43±14,96 ^{#@}
3,96 мг/кг	7	24,03±2,17	28,13±2,07	21,47±12,93 ^{#¶&}
Нормоглікемія + N,N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід)				
15,84 мг/кг	5	4,32±0,26	3,27±0,44 [*]	-24,93±6,15 ^{#@§}
7,92 мг/кг	5	4,98±0,32	4,82±0,38	-3,00±5,12 ^{‡&†}
3,96 мг/кг	5	5,08±0,19	4,99±0,33	-1,60±5,29 ^{‡&†}

Примітка. Статистично значущі відмінності p<0,05: ^{*} – з вихідним показником тієї ж групи; [#] – з показником інтактного контролю; [@] – з показником модельної патології; [¶] – з показником групи діабет + препарат у дозі 31,67 мг/кг; [‡] – з показником групи діабет + препарат у дозі 15,84 мг/кг; [&] – з показником групи діабет + препарат у дозі 7,92 мг/кг; [§] – з показником групи діабет + препарат у дозі 3,96 мг/кг; [†] – з показником групи нормоглікемія + препарат у дозі 15,84 мг/кг; n – кількість тварин.

лотоксичних речовин (IV клас токсичності, $LD_{50} = 633,45$ мг/кг).

Щодо фармакологічної активності N,N' -(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) у дозі 1,5 мг/кг при внутрішньоочеревинному введенні сполука чинить виражений гіпоглікемічний вплив, знижуючи рівень глікемії на 57,2%, що перевищує цукрознижувальний ефект метформіну у дозі 100 мг/кг – 44,0% (табл. 2).

З отриманих даних видно, що на фоні моделі алоксанового ЦД за гіпоглікемічною активністю N,N' -(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) значно перевищує метформін, оскільки чинить більший ефект у дозі, меншій у 66,7 рази.

При внутрішньошлунковому введенні сполука виявляє дозозалежний гіпоглікемічний вплив (табл. 3). Дослідження починали з дози $1/20 LD_{50}$, що дорівнює 31,67 мг/кг, поступово знижуючи дозу в 2 рази.

Отже, N,N' -(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) чинить цукрознижувальний вплив у тварин із алоксановим ЦД при внутрішньошлунковому введен-

ні у діапазоні доз 7,92-31,67 мг/кг. Залежність «доза-ефект» має нелінійний характер. Максимальну цукрознижувальну дію забезпечує доза 15,84 мг/кг. ED_{50} становить 11,64 мг/кг. Терапевтичний індекс при внутрішньошлунковому введенні дорівнює 54,42, що свідчить про велику широту терапевтичної дії та відповідну безпечність цієї сполуки. За нормоглікемії N,N' -(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) у дозі 15,84 мг/кг вірогідно знижує вміст глюкози в крові на 24,9%, у дозах 3,96-7,92 мг/кг гіпоглікемічний ефект відсутній.

Привабливою рисою фармакодинаміки N,N' -(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) є залежність фармакологічного ефекту від стану вуглеводневого обміну: у здорових тварин цей ефект із вірогідністю починається з дози 15,84 мг/кг, тим часом як на моделі ЦД вже доза 7,92 мг/кг знижує вміст глюкози в крові на 52,4% ($p < 0,05$), а ED_{50} дорівнює 11,64 мг/кг. Таким чином, дію N,N' -(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) можна визначити як антигіперглікемічну.

ВИСНОВКИ

1. N,N' -(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) за внутрішньоочеревинного введення відноситься до помірно токсичних речовин (III клас токсичності, $LD_{50} = 10,005$ мг/кг), а за внутрішньошлункового – до малотоксичних речовин (IV клас токсичності, $LD_{50} = 633,45$ мг/кг).

2. N,N' -(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) чинить гіпоглікемічну дію на моделі алоксанового цукрового діабету. При внутрішньоочеревинному введенні ефективною гіпоглікемічною дозою є 1,5 мг/кг. При внутрішньошлунковому введенні гіпоглікемічну дію забезпечують дози 7,92-31,67 мг/кг, залежність «доза-ефект» є нелінійною. ED_{50} становить 11,64 мг/кг, терапевтичний індекс – 54,42, що свідчить про достатню безпечність досліджуваної речовини.

3. За нормоглікемії N,N' -(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) вірогідно знижує вміст глюкози в крові у високій дозі 15,84 мг/кг. У дозах 3,96 мг/кг та 7,92 мг/кг досліджувана сполука не впливає на рівень глікемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. *Диабетология*. – М.: Медицина, 2000. – 471 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 400 с.
3. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств* / Под ред. докт. мед. наук А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. I. – 944 с.
4. Cheng J.T., Huang C.C., Liu I.M. et al. // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 819-825.
5. Dave K.R., Katyare S.S. // *J. of Endocrinol.* – 2002. – Vol. 175, №1. – P. 241-250.
6. Echeverria M., Mendivil B., Cordeu et al. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2006. – Vol. 339. – P. 182-192.
7. Huang S., Zhong R., Liang M. // *China J. Mod. Med.* – 2004. – Vol. 14, №17. – P. 34-36.
8. Kekalainen P., Sarlund H., Pyorala K. // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22, №1. – P. 86-92.
9. Lebovitz H.E., Austin M.M., Blonde L. et al. // *Endocr. Pract.* – 2006. – Vol. 12 (Suppl. 1). – P. 6-12.
10. Lee J.P., Chen W., Wu H.T. et al. // *Horm. Metab. Res.* – 2011. – Vol. 43, №1. – P. 26-30.
11. Ong K.L., Cheung B.M., Wong L.Y. et al. // *Ann. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 18. – P. 222-229.

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ТА ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ N,N' -(ЕТАН-1,2-ДИІЛ)БІС(ХІНОЛІН-2-КАРБОКСАМІДУ)

О.М.Калапко, С.Ю.Штриголь, Б.В.Папонов*, С.В.Львов*

Національний фармацевтичний університет, Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна*

Ключові слова: N,N' -(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід); гостра токсичність; гіпоглікемічна дія; цукровий діабет; терапевтичний індекс; алоксан

Наведені результати дослідження цукрознижувальної дії N,N' -(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксамід) як потенційного гіпоглікемічного засобу на моделі алоксанового цукрового діабету та за нормоглікемії у щурів, ви-

значено дозозалежність ефекту та гострої токсичності при різних шляхах введення. Досліджувана сполука з точки зору теорії фармакофорів може розглядатися, як димер 2-(4,5-дигідроімідазол-2-іл)хінолін гідрохлориду (BU 224), блокатора імідазольових рецепторів I_2 -типу, але не є його димером з точки зору органічної хімії, має виражену гіпоглікемічну дію при внутрішньошлунковому введенні в діапазоні доз 7,92-31,67 мг/кг. Максимальну цукрознижувальну дію забезпечує доза 15,84 мг/кг. ЕД₅₀ дорівнює 11,64 мг/кг, терапевтичний індекс становить 54,42, що свідчить про достатню широту терапевтичної дії та безпечність досліджуваної сполуки. За нормоглікемії N,N'-(етан-1,2-диіл)біс(хінолін-2-карбоксамід) знижує вміст глюкози в крові у дозі 15,84 мг/кг, у дозах 3,96 мг/кг та 7,92 мг/кг досліджувана сполука не впливає на рівень глікемії, що свідчить про особливості фармакодинаміки і залежність гіпоглікемічного ефекту від стану вуглеводного обміну. Показано, що при гіперглікемії цукрознижувальний ефект спостерігається, починаючи з дози 7,92 мг/кг, тоді як у здорових тварин ця доза не впливає на вміст глюкози крові. При внутрішньоочеревинному введенні цукрознижувальний ефект виявляється в нижчій дозі – 1,5 мг/кг, що перевищує цукрознижувальну активність метформіну у дозі 100 мг/кг. За внутрішньоочеревинного введення N,N'-(етан-1,2-диіл)біс(хінолін-2-карбоксамід) відноситься до помірно токсичних речовин (III клас токсичності, ЛД₅₀ = 10,005 мг/кг), а за внутрішньошлункового введення – до малотоксичних речовин (IV клас токсичності, ЛД₅₀ = 633,45 мг/кг).

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N,N'-(ЭТАН-1,2-ДИИЛ)БИС(ХИНОЛИН-2-КАРБОКСАМИДА)

Е.Н.Калапко, С.Ю.Штрыголь, Б.В.Папонов*, С.В.Львов*

Национальный фармацевтический университет, Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина*

Ключевые слова: N,N'-(этан-1,2-диил)бис(хинолин-2-карбоксамид); острая токсичность; гипогликемическое действие; сахарный диабет; терапевтический индекс; аллоксан

Приведены результаты исследования сахароснижающего действия N,N'-(этан-1,2-диил)бис(хинолин-2-карбоксамид) как потенциального гипогликемического средства на модели аллоксанового сахарного диабета и при нормогликемии у крыс, определены дозозависимость эффекта и острой токсичности при различных путях введения. Исследуемое соединение с точки зрения теории фармакофоров может рассматриваться как димер 2-(4,5-дигидроимидазол-2-ил)хинолин гидрохлорида (BU 224), блокатора имидазольных рецепторов I_2 -типа, но не является его димером с точки зрения органической химии, обладает выраженным гипогликемическим действием при внутрижелудочном введении в диапазоне доз 7,92-31,67 мг/кг. Максимальное сахароснижающее действие обеспечивает доза 15,84 мг/кг. ЕД₅₀ равно 11,64 мг/кг, терапевтический индекс составляет 54,42, что свидетельствует о достаточной широте терапевтического действия и безопасности исследуемого соединения. При нормогликемии N,N'-(этан-1,2-диил)бис(хинолин-2-карбоксамид) снижает содержание глюкозы в крови в дозе 15,84 мг/кг, в дозах 3,96 мг/кг и 7,92 мг/кг исследуемое соединение не влияет на уровень гликемии, что говорит об особенностях фармакодинамики и зависимости гипогликемического эффекта от состояния углеводного обмена. Показано, что при гипергликемии сахароснижающий эффект наблюдается начиная с дозы 7,92 мг/кг, в то время как у здоровых животных эта доза не влияет на содержание глюкозы крови. При внутрибрюшинном введении гипогликемический эффект проявляется в низкой дозе – 1,5 мг/кг, что превышает сахароснижающую активность метформина в дозе 100 мг/кг. При внутрибрюшинном введении N,N'-(этан-1,2-диил)бис(хинолин-2-карбоксамид) относится к умеренно токсичным веществам (III класс токсичности, ЛД₅₀ = 10,005 мг/кг), а при внутрижелудочном введении – к малотоксичным веществам (IV класс токсичности, ЛД₅₀ = 633,45 мг/кг).

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.

Тел. (57) 706-30-69. E-mail: shtrygol@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 28.03.2014 р.